БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: АКЦЕНТ НА НЕБИВОЛОЛ*

Войцеховский Д., Пападеметрио В.
Медицинский центр ветеранов и Медицинский центр университета Джорджтауна – Вашингтон, США

Артериальная гипертензия является основным фактором сердечно-сосудистого риска, однако у большинства пациентов в течение многих лет она протекает бессимптомно. Успешная антигипертензивная терапия должна не только эффективно снижать АД, но и хорошо переноситься. Бета-адреноблокаторы представляют хорошо изученный класс эффективных антигипертензивных средств. Тем не менее, существенным шагом назад для доступных в настоящее время β-адреноблокаторов, особенно для неселективных β-адреноблокаторов, являются их побочные эффекты, включая сексуальную дисфункцию, повышенную утомляемость, депрессию и метаболические нарушения, такие как нарушение толерантности к глюкозе и нарушения липидного обмена. Небиволол – новый высокоселективный β-адреноблокатор 3-го поколения, который недавно получил одобрение FDA для лечения артериальной гипертензии в США, эффективно снижает АД и обладает благоприятным профилем безопасности. Исследования, проводившиеся в Европе, в ходе которых небиволол назначался на разный период времени для лечения артериальной гипертензии, показали, что небиволол обладает сопоставимым с другими β-адреноблокаторами антигипертензивным действием и меньшим числом нежелательных явлений. Кроме того, небиволол продемонстрировал аналогичную антигипертензивную эффективность при сравнении с блокаторами кальциевых каналов и ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы. Добавление к небивололу гидрохлортиазида позволяет достичь дополнительного антигипертензивного эффекта. Кроме того, небиволол обладает способностью к вазодилятации за счет продукции NO (оксида азота) эндотелием сосудов. Небиволол увеличивает биодоступность оксида азота. В исследованиях было также показано, что небиволол может проявлять антиоксидантные свойства и понижать уровень маркеров оксидативного стресса. Данные эффекты считаются четко связанными с модулирующим влиянием препарата на эндотелиальную дисфункцию, которая обычно имеется при артериальной гипертензии.

Артериальная гипертензия – ключевой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и ведущая причина развития инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и заболеваний почек. Считается, что более 65 миллионов американцев страдают артериальной гипертензией [1] и ее распространенность может нарастать. Распространенность артериальной гипертензии увеличивается с возрастом, и пожилые пациенты чаще страдают от сердечно-сосудистых осложнений, развившихся на ее фоне. Хотя польза от антигипертензивной терапии и контроля АД хорошо доказана, большинство пациентов не получают адекватного лечения и плохо контролируют уровень АД.[2–5]. Было подсчитано, что в США менее 60 % пациентов получают какую-либо терапию и только у 31 % уровень АД адекватно контролируется [2]. Хотя множество факторов влияют на плохую приверженность пациентов лечению, зачастую стоимость препаратов и их побочное действие ответственны за это. Артериальная гипертензия – бессимптомное заболевание, поэтому очень важно использовать эффективные и хорошо переносимые длительные схемы терапии для сохранения приверженности пациентов лечению.

Различные препараты получили одобрение для лечения артериальной гипертензии, и в целом их можно разделить на 6 классов: диуретики, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, прямые вазодилятаторы и препараты центрального действия. Каждый класс препаратов имеет различный механизм действия и различный профиль безопасности. Большинству пациентов с артериальной гипертензитq требуется более одного препарата для контроля АД, поэтому логичным представляется комбинировать препараты с различными механизмами действия. Применение β-адреноблокаторов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний хорошо изучено [6], а их способность снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений была продемонстрирована на разных группах пациентов. Тем не менее, традиционные неселективные β-адреноблокаторы обладают побочным действием, которое часто обусловливает их непереносимость, например, снижение либидо, эректильная дисфункция, депрессия, повышенная утомляемость, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и повышение уровня липидов [7–9]. Кроме того, результаты исследований, обобщенные в недавних мета-анализах, предполагают, что традиционные β-адреноблокаторы, в частности, атенолол, могут быть не столь эффективны в отношении профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с другими классами антигипертензивных средствх [10,11].

Небиволол – новый β-адреноблокатор, использу-

*Статья опубликована – Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(4):471-479.

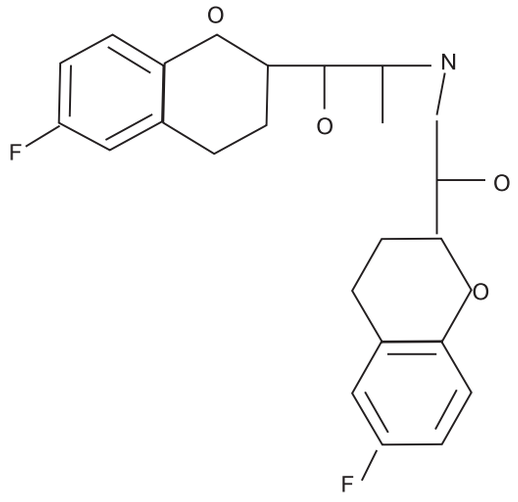

Рис. 1. Небиволол.

ющийся на протяжении ряда лет в Европе для лечения артериальной гипертензии и относительно недавно – для лечения хронической сердечной недостаточности у пожилых пациентов. Небиволол в декабре 2007 г. получил одобрение FDA в США для лечения артериальной гипертензии в виде монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Небиволол представляет собой β-адреноблокатор 3-го поколения, который осуществляет высокоселективную блокаду β_1-адренорецепторов и вызывает вазодилятацию за счет высвобождения оксида азота. Позитивные эффекты от применения небиволола в качестве антигипертензивного средства не сопровождаются обычными для β-адреноблокаторов нежелательными явлениями [12,13].

Данная статья представляет собой обзор доказательной опубликованной базы, подтверждающей, что небиволол является эффективным и хорошо переносимым антигипертензивным средством с дополнительными позитивными свойствами, которые, вероятно, связаны с уменьшением оксидативного стресса, увеличением уровня оксида азота и улучшением функции эндотелия.

Фармакодинамика

Бета-адреноблокаторы реализуют антигипертензивный эффект за счет нескольких механизмов действия: центральное ингибирование симпатической нервной системы, ингибирование ренин-ангиотензиновой системы за счет уменьшения высвобождения ренина из юкстагломерулярного аппарата, снижения частоты сердечных сокращений и уменьшения сократимости миокарда, а также перенастройки барорецепторов [16]. Однако β-адреноблокаторы отличаются друг от друга по своим фармакологическим свойствам, включая селективность действия на β_1/β_2-адренорецепторы и вазодилятирующей способности.

В настоящее время на основе аффинности к рецепторам и гемодинамических свойств, имеющиеся β-адреноблокаторы могут быть разделены на четыре основные группы: неселективные без вазодилятирующих свойств, селективные без вазодилятирующих свойств, неселективные с вазодилятирующими свойствами, селективные с вазодилятирующими свойствами. Пятую группу представляют собой неселективные β-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью, такие как ацебуталол и пиндолол; последняя группа попала “в немилость”, поскольку было показано, что ее представители увеличивают периферическое сосудистое сопротивление и ослабляют уменьшение ЧСС и сердечного выброса, что может нивелировать любые преимущества в популяции пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [14]. Неселективные β-адреноблокаторы из первой группы, такие как пропранолол, осуществляют блокаду как β_1, так и β_2-адренорецепторов и не обладают вазодилятирующими свойствами. Бета-адреноблокаторы из второй группы, такие как метопролол и атенолол, продемонстрировали более высокую аффинность к β_2-адренорецепторам, и поэтому их считают кардиоселективными. Тем не менее, при использовании в высоких дозах могут появляться некоторые эффекты от блокады β_2-рецепторов [15]. Эти препараты также не обладают вазодилятирующими свойствами. К третьей группе относится неселективный β-адреноблокатор карведилол, который осуществляет равноценную блокаду β_1- и β_2-адренорецепторов, и обладает вазодилятирующими свойствами благодаря блокаде α-1-адренорецепторов [16]. В отличие от всех вышеперечисленных препаратов, самый инновационный препарат данного класса небиволол обладает как кардиоселективностью, так и вазодилятирующими свойствами. Небиволол обладает самой большой степенью кардиоселективности среди всех доступных в настоящее время β-адреноблокаторов [12], обладая в 321 раз большим влиянием на β-1-адренорецепторы, по сравнению с β_2-адренорецепторами [17]. Небиволол представляет собой смесь изомеров, состоящую из равных концентраций D- и L-небиволола (рис.1). Именно d-изомер, в первую очередь, ответственен за селективное действие на β-1-адренорецепторы [18]. Кроме того, небиволол проявляет вазодилятирующие свойства, не связанные с блокадой α-1адренорецепторов, а опосредованно – через оксид азота (NO)[19]. Более точно, небиволол реализует свои эффекты через взаимодействие с метаболизмом L-аргинина и NO в эндотелии сосудов, что приводит к увеличению биодоступности естественного вазодилятатора NO. Оба изомера, в первую очередь, L-небиволол, обеспечивают вазодилятирующий эффект [18]. Наконец, небиволол лишен каких-либо признаков внутренней симпатомиметической активности [13].

Небиволол влияет на метаболизм эндотелиального NO двумя дополняющими друг друга путями: он уве-

личивает экспрессию NO, опосредованную эндотелием, и тормозит оксидативный стресс, что приводит к уменьшению распада NO [19–21]. Клинически способность небиволола оказывать модулирующее действие на эндотелиальную дисфункцию может обеспечивать дополнительную вазопротекцию при лечении артериальной гипертензии. В исследовании Tzemos et al., в котором небиволол сравнивался с атенололом у 12 пациентов с артериальной гипертензией, оба препарата приводили к сопоставимому антигипертензивному эффекту [22]. Однако более детальная оценка влияния препарата на кровоток по плечевой артерии у данных пациентов с эндотелиальной дисфункцией выявила, что только небиволол увеличивает как стимулированное так и базальное высвобождение эндотелиального NO, что приводит к усилению вазодилятации и кровотока. Напротив, при аналогичном антигипертензивном эффекте атенолол не оказывал влияния на активность NO и не обладал вазодилятирующим действием. Способность небиволола нивелировать эндотелиальную дисфункцию посредством модуляции биоактивности NO может иметь особо важное значение для афроамериканских пациентов, у которых, помимо большей распространенности факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет [23], имеется также более низкая NO-опосредованная вазодилятация микроциркуляторного русла по сравнению с белыми лицами того же возраста [24]. Было показано, что небиволол способен не только увеличивать растяжимость артериальной стенки *in vivo* [25], но также восстанавливать уровень NO, его биодоступность в клетках эндотелия, полученных от афроамериканских пациентов, до уровня, эквивалентного тем, что имеются у белых лиц того же возраста [26].

Небиволол также проявил свои антиоксидантные свойства и способность модифицировать маркеры оксидативного стресса. Pasini et al. оценивали влияние небиволола на оксидативный стресс, назначая 20 пациентам с артериальной гипертензией на протяжении 4 недель небиволол в дозе 5 мг/сутки или атенолол в дозе 100 мг/сутки [27]. Показатели оксидативного стресса определялись исходно и через 4 недели лечения. Было обнаружено, что после 4 недель лечения уровень гидропероксидов в плазме и ЛНП, 8-изопростанов плазмы и окисленных ЛНП плазмы достоверно понижался, а ЛНП логарифмическая фаза окисления достоверно пролонгировалась у пациентов в группе небиволола по сравнению с пациентами в группе атенолола [27]. Кроме того, было отмечено снижение реактивных форм кислорода и супероксид-анионов в эндотелиальных клетках, подвергавшихся in vitro экспозиции оксидативного стресса после инкубации клеток с плазмой, полученной от пациентов, получавших небиволол, в отличие от плазмы пациентов на атенололе [27]. Базальные и стимулированные внутриклеточные уровни NO были также достоверно ниже после инкубации в присутствии сыворотки пациентов, получавших атенолол, по сравнению с пациентами на небивололе. Наконец, небиволол показал способность ингибировать in vitro как агрегацию тромбоцитов [28], так и пролиферацию гладких мышечных клеток коронарных артерий [29]. Оба данных эффекта опосредованы через NO и играют важную роль в атерогенезе, в частности, в развитии ишемической болезни сердца. Поэтому набор имеющихся доказательств позволяет предположить, что небиволол обладает дополнительными свойствами, помимо собственно снижения артериального давления, особенно при его сопоставлении с атенололом.

Будучи эффективным антигипертензивным препаратом, небиволол не обладает целым рядом типичных для β-адреноблокаторов побочных эффектов – таких, как утомляемость, депрессия, брадикардия и сексуальная дисфункция [12,30,31]. У пациентов, получавших небиволол, не было отмечено влияния на метаболические показатели, включая уровень липидов плазмы, чувствительность к инсулину и нарушенную толерантность к глюкозе [31]. Нейтральное действие небиволола на метаболический профиль пациентов имеет особую важность, принимая во внимание увеличивающуюся распространенность сахарного диабета и метаболического синдрома в американской популяции. Низкая частота побочных эффектов на лечении небивололом, по сравнению с другими β-адреноблокаторами, может быть связана с высокой селективностью действия по отношению к β_1-адренорецепторам и гемодинамической выгодой от NO-опосредованной вазодилятации [30–34].

Небиволол также продемонстрировал меньшую частоту нежелательных явлений при его использовании у пациентов с заболеваниями легких. В отличие от неселективных β-адреноблокаторов, которые чаще вызывают бронхообструкцию вследствие антагонистического действия на β-2-адренорецепторы, небиволол не влияет на бронхиальную проходимость у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких [35,36].

Фармакокинетика

Небиволол быстро всасывается после перорального приема вне зависимости от приема пищи [18]. Пиковые неизмененные концентрации небиволола в плазме достигаются через 1 час после перорального приема здоровыми добровольцами однократной дозы 5 мг небиволола [37]. Период полувыведения D-небиволола составляет приблизительно 12 часов при повышенном метаболизме и 19 часов – при сниженном [38]; объем распределения составляет приблизительно 200 л/кг при повышенном метаболизме и 15 л/кг при медленном метаболизме; при этом он одинаков у пациентов с ожирением и без такового [39].

Таблица 1

Эффективность небиволола в сравнении с другими β-адреноблокаторами

Исследование	Тип исследования	Режим (продолжительность в неделях)	Пациенты (n)	Среднее АД сидя исходно (мм рт.ст.)	Среднее АД сидя в конце исследования* (мм рт.ст.)	Уровень ответа (%)	Номер ссылки
Van Nueten et al.	Двойное слепое, рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (4) Атенолол 50 мг 1 раз в сутки (4) Плацебо	119 121 124	167/101 169/101 169/102	151/89 152/90,5 163/97,5	59 59 29	[53]
Czuriga et al.	Двойное слепое, рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (12) Бисопролол 5 мг 1 раз в сутки (12)	138 135	153/99 153/100	132,5/83,3 133/84	90,6 87,4	[54]
Uhlir et al.	Двойное слепое, рандомизированное в параллельных группах	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки (12) Метопролол 100 мг 2 раза в сутки (12)	73 67	160/106 157/107	140/89 142/91	79,5 65,6	[55]

Небиволол приблизительно на 98 % связывается с белками плазмы [18].

Метаболизм и выведение

Небиволол первично метаболизируется в печени ферментом CYP2D6 при помощи различных процессов, включающих: *N*-деалкилирование, гидроксилирование, окисление и глюкуронизацию [40]. При назначении лицам с повышенным метаболизмом 44 % препарата выводится с калом и около 38 % – с мочой. Напротив, при назначении лицам с медленным метаболизмом первичным путем выведения препарата является моча (67 %), а не кал (13 %)[40].

Дозировка

Рекомендуемая начальная доза небиволола у большинства пациентов с артериальной гипертензией составляет 5 мг в 1 раз в сутки. Доза может быть с 2-недельным интервалом увеличена до максимальной, составляющей 40 мг 1 раз в сутки, если требуется дальнейшее снижение АД. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек или умеренным нарушением функции печени начинать лечение небивололом рекомендуется с дозы 2,5 мг в сутки, а затем с осторожностью ее подбирать. Препарат с осторожностью следует применять у пациентов, получающих гемодиализ, поскольку на данной группе пациентов не проводилось клинических исследований. Небиволол противопоказан пациентам с тяжелым поражением функции печени, поскольку собрано мало клинических данных о применении препарата в данной популяции.

Межлекарственные взаимодействия

Не было выявлено клинически значимых межлекарственных взаимодействий в ходе исследований при назначении небиволола совместно с такими препаратами, как дигоксин, варфарин, лозартан, спиронолактон, рамиприл, фуросемид, антациды и ранитидин [41–47]. Совместное назначение небиволола с флуоксетином или циметидином повышает его концентрацию в плазме [41,48]. Рекомендуется с осторожностью назначать небиволол с препаратами, ингибирующими фермент CYP2D6. Когда небиволол и никардипин назначаются совместно, концентрации обоих препаратов несколько увеличиваются [41].

Клиническая эффективность

Небиволол изучался при лечении артериальной гипертензии в Европе и США, а также при лечении пожилых пациентов с сердечной недостаточностью в Европе. В данном обзоре особое внимание будет сосредоточено на данных по эффективности небиволола при лечении артериальной гипертензии в ходе европейских и американских исследований, а также сравнительные данные с различными стандартными антигипертензивными средствами в европейских исследованиях.

Артериальная гипертензия

Европейские двойные слепые плацебо-контролируемые исследования

Антигипертензивная эффективность небиволола изучалась в ходе нескольких европейских исследований. Ниже мы остановимся на двух двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования [49,50]. Van Bortel et al. провели 8-недельное многоцентровое исследование, в ходе которого изучали эффективность 4- и 8-недельной терапии небивололом в дозе 5 мг/сутки в отношении артериального давлении, частоты сердечных сокращений, качества жизни и профиля нежелательных явлений [49]. Пациенты были рандомизированы в 3 группы. Группу 1 составили 40 пациентов, получавших небиволол 5 мг/сутки в ходе первого двойного слепого 4-недельного периода лечения, после чего на следующие 4 недели им назначалось плацебо. Группу 2 соста-

Таблица 2

Эффективность небиволола в сравнении с блокаторами кальциевых каналов

Исследование	Режим (продолжительность в неделях)	Пациенты (n)	Среднее АД сидя исходно (мм рт.ст.)	Среднее АД сидя в конце исследования* (мм рт.ст.)	Уровень ответа (%)	Номер ссылки
Van Nueten et al.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки Нифедипин 20 мг 2 раза в сутки	211 209	159/104 160/105	146/92 145/94	70 67	[57]
Mazza et al.	Небиволол 2,5–5 мг 1 раз в сутки Амлодипин 5–10 мг 1 раз в сутки	81 87	163/100 164/101	140/84 139/85	88 86	[58]

вили 40 пациентов, получавших в первые 4 недели двойного слепого исследования плацебо, а затем небиволол 5 мг/сутки. И, наконец, группа 3, которая состояла из 32 пациентов, которым в ходе всех 8 недель назначался небиволол в дозе 5 мг/сутки. Пациенты считались "ответившими на терапию", если уровень их диастолического АД в ходе двойного слепого периода лечения составлял ≤ 90 мм рт.ст. или снижался не менее чем на 10 %. В ходе лечения небивололом, по сравнению с плацебо, были выявлены достоверные различия в уровнях систолического и диастолического АД, а также ЧСС. Среднее АД лежа в ходе "периода плацебо" составило 161/98 мм рт.ст., в то время как среднее АД лежа на фоне лечения небивололом было 150/90 мм рт.ст. ЧСС также снижался с 80 до 68 уд/мин. в период активного лечения. Качество жизни, определяемое по вопроснику "Inventory of Subjective Health questionnaire", не различалось в период двойной слепой фазы плацебо и небиволола. Кроме того, не было статистически значимых различий по числу нежелательных явлений между плацебо и небивололом.

Van Nueten et al. приводят данные по двойному слепому, рандомизированному, плацебо-контролируемому, дозопоисковому исследованию в параллельных группах, в которое вошли 509 пациентов с артериальной гипертензией [50]. После 4-недельного "отмывочного" периода пациенты были распределены в группу плацебо и в одну из групп небиволола с разными дозами (0,5; 1,0; 2,5; 5,0 или 10 мг в сутки в течение 1 месяца). Пациенты считались "ответившими на терапию", если уровень их диастолического АД составлял ≤ 90 мм рт.ст. или снижался не менее чем на 10 %. Достоверное снижение уровня диастолического АД лежа в сравнении с исходным было отмечено во всех группах лечения, включая группу плацебо. На двух самых низких дозовых режимах небиволола не было выявлено достоверных различий с динамикой АД по сравнению с группой плацебо. Достоверное снижение уровня АД было отмечено в группе 2,5 мг. Достоверных различий между группами, в которых небиволол принимался в дозах 5 и 10 мг/сутки, не было. Уровень ответа на прием небиволола в дозе 5 и 10 мг/сутки был 58 и 57 % соответственно. Небиволол оказался одинаково эффективен как у темнокожих, так и у белых пациентов. ЧСС была достоверно ниже в группах приема небиволола в дозах 5 и 10 мг/сутки. Не было выявлено различий по числу нежелательных явлений в группе плацебо и в любой другой группе небиволола.

Американские двойные слепые плацебо-контролируемые исследования

В США были проведены два ключевых исследования, которые были представлены FDA и послужили основой для принятия решения об одобрении небиволола для лечения артериальной гипертензии в США. Первое исследование, проведенное Weiss et al., было двойным слепым, многоцентровым, рандомизированным, плацебо-контролируемым, целью которого была оценка антигипертензивной эффективности и безопасности небиволола у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией [51].Пациенты включались в исследование, если уровень их диастолического АД сидя составлял 95–109 мм рт.ст. включительно. В целом, 909 пациентов были рандомизированы в группы плацебо, а также небиволола в дозах 1,25, 2,5, 5, 10, 20 и 40 мг/сутки на протяжении 84 дней. Первичной конечной точкой послужила динамика максимального снижения уровня диастолического АД сидя от исходного к концу периода лечения. Небиволол достоверно снижал среднее диастолическое АД сидя, в сравнении с исходным (8,0–11,2 мм рт.ст., по сравнению с 2,9 мм рт. ст. для плацебо; $p < 0.001$), а также среднее систолическое АД сидя, в сравнении с исходным (снижение на 4.4–9.5 мм рт.ст. по сравнению с 2,2 мм рт.ст. на плацебо; $p \leq 0.002$). Пациенты считались "ответившими на терапию", если уровень их диастолического АД сидя к концу исследования составлял ≤ 90 мм рт.ст. или снижался не менее чем на 10 % по сравнению с исходным. Уровень ответа в группе плацебо соста-

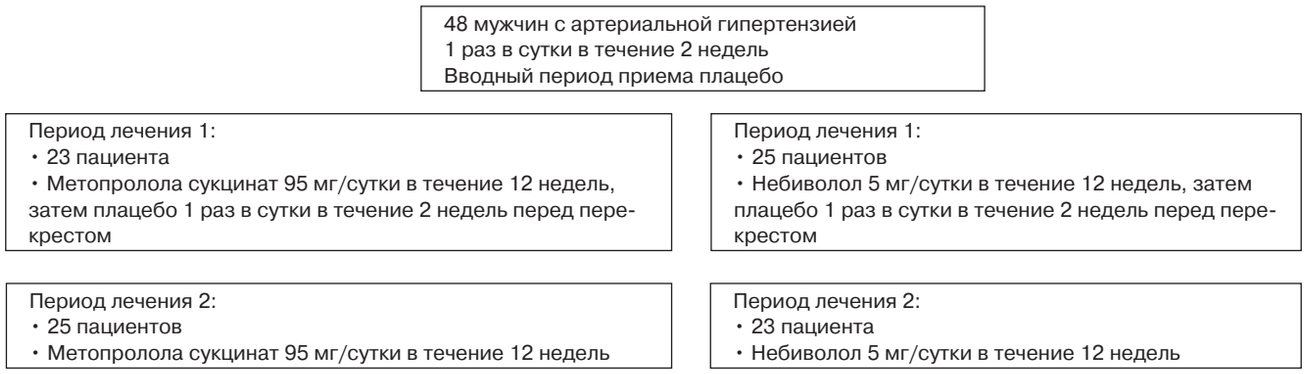

Рис. 2. Дизайн исследования MR NOED.

вил 24,7 %, а в группах небиволола – от 45,8 до 64,5 %. Уровни ответа в группах небиволола были дозозависимыми. Кроме того, общая частота нежелательных явлений достоверно не различалась между группами небиволола (46,1 %) и плацебо (40,7 %).

Второе ключевое американское исследование, проведенное Saunders et al., было значимым, поскольку в него были включены исключительно афроамериканские пациенты – популяция, которая традиционно плохо отвечает на монотерапию артериальной гипертензии β-адреноблокаторами в сравнении с белыми [52]. Это – двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, целью которого была оценка антигипертензивной эффективности и безопасности небиволола у 300 пациентов. Пациенты включались в исследование, если уровень их диастолического АД сидя составлял 95–109 мм рт.ст. включительно. Пациенты были рандомизированы в группы приема плацебо или небиволола в дозах 2,5, 5, 10, 20 или 40 мг 1 раз в сутки на протяжении 12 недель. Первичной конечной точкой послужила динамика максимального снижения уровня диастолического АД сидя от исходного к концу периода лечения. Небиволол достоверно снижал, по сравнению с плацебо, среднюю разницу от исходного в диастолическом АД (4,9–6,1 мм рт.ст.; $p \leq 0.004$) при его назначении в дозе от 5 мг и выше к концу периода лечения. Небиволол достоверно снижал, по сравнению с плацебо, среднюю разницу от исходного в систолическом АД (6–7,3 мм рт.ст.; $p \leq 0.044$) при его назначении в дозе от 10 мг и выше к концу лечения. Пациенты считались "ответившими на терапию", если среднее минимальное диастолическое АД сидя составляло ≤ 90 мм рт.ст. или снижался не менее чем на 10 % по сравнению с исходным. Уровень ответа в группе плацебо составил 26,5 %, а в группах небиволола, начиная с дозы 5 мг/сутки, – от 58 до 64 %. Наконец, достоверных различий между группами активного лечения и плацебо по числу нежелательных явлений выявлено не было.

Европейские сравнительные исследования

В исследованиях, проводившихся в Европе, небиволол сравнивали с другими антигипертензивными средствами, включая: другие β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II и гидрохлортиазид (ГХТЗ). В трех исследованиях, в которых небиволол сравнивали с β-адреноблокаторами – атенололом, бисопрололом и метопрололом – соответственно, были выявлены достоверные снижения ($p < 0.05$) уровня АД, по сравнению с исходным, во всех группах активной терапии [53–55]. В табл. 1 суммированы ключевые позиции и уровни снижения АД по каждому из данных исследований. Пациенты в группе небиволола в каждом из исследований имели меньшее число нежелательных явлений. Так, при сравнении небиволола с метопрололом их частота составила 23 против 36 % соответственно [55]. В исследовании Nitric Oxide, Erectile Dysfunction and β-blocker Treatment (MR NOED) был использован перекрестный дизайн для сравнения нежелательных эффектов на сексуальную функцию при назначении небиволола и метопролола мужчинам с артериальной гипертензией с отсутствием в прошлом данных об эректильной дисфункции [56]. Дизайн исследования представлен на рис.2. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по уровню снижения АД. Однако влияние на сексуальную функцию различалось при ее оценке с помощью международного индекса эректильной дисфункции – достоверной, валидной и широко используемой шкалы самооценки. Подшкала эректильной дисфункции не выявила достоверных различий от исходного уровня у пациентов, получавших лечение небивололом в 1-й период терапии. Аналогичные показатели были и для назначения небиволола в период 2. Напротив, было выявлено ухудшение эректильной функции по подшкале у пациентов, получавших метопролол в ходе периода 1 и периода 2 после перекрестной фазы [56].

Как видно из табл. 2, в исследованиях, сравнивавших небиволол с блокаторами кальциевых каналов –

Таблица 3

Эффективность небиволола в сравнении с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов к ангиотензину II

Исследование	Режим (продолжительность в неделях)	Пациенты (n)	Среднее АД сидя исходно (мм рт.ст.)	Среднее АД сидя в конце исследования* (мм рт.ст.)	Уровень ответа (%)	Номер ссылки
Van Nueten et al.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки Эналаприл 10 мг 1 раз в сутки	208 211	162/104,6 163/105,5	147/92,3 151/95,6	70 55	[59]
Rosei et al.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки Лизиноприл 20 мг 1 раз в сутки	35 30	159,3/101 156,4/98,6	132/82,1 134/81,8	94 90	[60]
Van Bortel et al.	Небиволол 5 мг 1 раз в сутки Лозартан 50 мг 1 раз в сутки	147 151	166/103 165/102	151/914,5 147/924,5	65,3 58,3	[61]

нифедипином и амлодипином – не было выявлено статистически значимых различий по степени антигипертензивного эффекта между группами активного лечения к концу исследования [57,58]. Пациенты, получавшие небиволол, в обоих клинических исследованиях имели достоверно более низкую ЧСС. Тем не менее, общее число нежелательных явлений было достоверно выше в группах нифедипина и амлодипина по сравнению с небивололом [57,58]. Когда небиволол сравнивали с амлодипином, было зарегистрировано 13 и 30 нежелательных явлений, связанных с препаратами, в группах соответственно ($p = 0.0358$)[58]. Доля пациентов, у которых были зафиксированы нежелательные явления в группе небиволола, по сравнению с таковой в группе нифедипина, составила 39 против 56,5 % соответственно [57]. Кроме того, в ходе периода сравнения 7 пациентов из группы небиволола и 32 пациента из группы нифедипина прекратили лечение из-за развития нежелательных явлений ($p < 0.001$).[57].

Небиволол также сопоставлялся с двумя разными ингибиторами АПФ, а также с блокатором рецепторов к ангиотензину II (БРА) лозартаном. Результаты данных исследований суммированы в табл.3. При сопоставлении с эналаприлом в течение 12 недель лечения небиволол продемонстрировал более выраженный антигипертензивный эффект [59]. Напротив, через 12 недель терапии антигипертензивное действие небиволола было сопоставимо с таковым у лизиноприла и лозартана [60,61]. Однако следует отметить, что в исследовании, сравнивавшем небиволол и лозартан, через 6 недель лечения при отсутствии достижения цифр диастолического АД ≤ 90 мм рт.ст. к терапии добавлялся гидрохлортиазид (ГХТЗ) в дозе 12,5 мг/сутки. Достоверно большее число пациентов в группе лозартана не смогли достичь целевого уровня диастолического АД к 6-й неделе, и поэтому им к терапии был добавлен ГХТЗ. Дополнительная терапия ГХТЗ у большого числа пациентов в группе лозартана могла повлиять на итоговые сравнения лозартана и небиволола. Наконец, в исследовании небиволола и лозартана оценивалось самочувствие по шкале самооценки. Динамика общего самочувствия не различалась между двумя группами лечения [61].

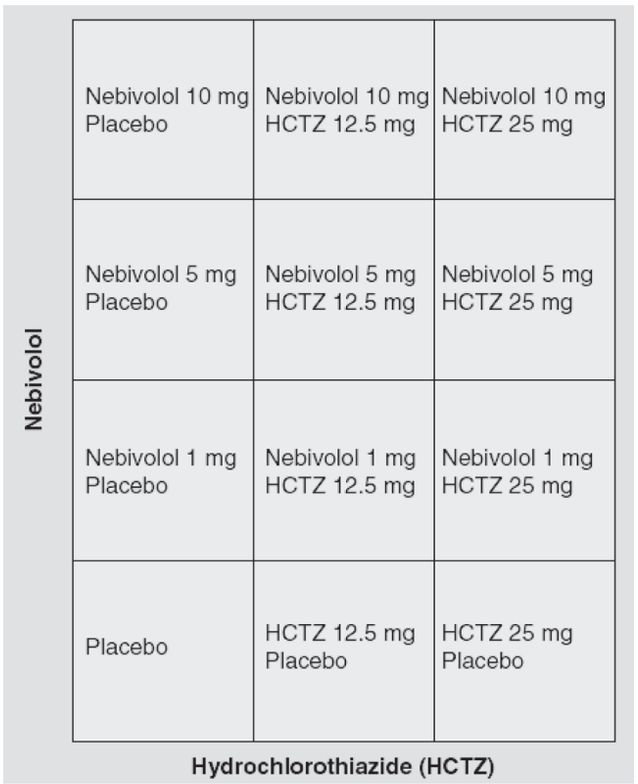

Рис. 3. Дизайн мультифакториального (3 x 4 параллели) исследования лечения амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией монотерапией небивололом и гидрохлортиазидом или их комбинацией.

Эффективность небиволола при лечении артериальной гипертензии также сравнивалась с ГХТЗ в рамках исследования с факториальным дизайном, представленным на рис.3[62]. После 4-недельного вводного периода приема плацебо пациенты были рандомизированы в группы плацебо, небиволола 1, 5 или 10 мг в сутки или ГХТЗ 12,5 или 25 мг в сутки, либо в одну из 6 возможных комбинаций небиволола и ГХТЗ с периодом лечения 12 недель. Через 2 недели терапии АД достоверно снизилось, в сравнении с исходным уровнем, во всех группах небиволола, ГХТЗ и комбинации небиволол+ГХТЗ. Во всех группах лечения степень снижения АД была дозозависимой. Однако были выявлены некоторые различия при сравнении разных групп, заключающиеся в том, что только в группах небиволола 5 и 10 мг/сутки и ГХТЗ 25 мг/сутки были получены достоверные результаты в сравнении с плацебо. Небиволол в дозе 1 мг/сутки вызывал снижение АД аналогично ГХТЗ в дозе 12,5 мг и плацебо, но уступал ГХТЗ в дозе 25 мг/сутки. Комбинация ГХТЗ 25 мг/сутки с небивололом 5 или 10 мг/сутки приводила к достоверно более значимому снижению АД, чем при всех других видах монотерапии. В группах терапии небивололом и комбинированного лечения было отмечено небольшое число нежелательных явлений. Наиболее частым побочным эффектом была гипостезия (8,3 %) в группе монотерапии небиволола, а также утомляемость и головокружение (по 5 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями на ГХТЗ были утомляемость (12 %), головные боли и одышка (по 7,5 %). Частота нежелательных явлений не возрастала при комбинированном приеме небиволола и ГХТЗ и была даже ниже, чем на монотерапии.

Выводы

1. Небиволол является β-адреноблокатором третьего поколения, который проявляет высокую селективность в отношении β-1-адренорецепторов, а также вазодилятирующие свойства, опосредованные эндотелиальными путем метаболизма L-аргинин/NO. В ряде исследований были показаны эффективность и безопасность терапии пациентов с артериальной гипертензией данным препаратом. Сравнительные результаты показали сопоставимую эффективность с другими видами монотерапии, включая другие β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ и БРА лозартан, зачастую с меньшим числом нежелательных явлений в группах небиволола.

2. При комбинировании небиволола с ГХТЗ был продемонстрирован дополнительный антигипертензивный эффект.

3. Польза от приема небиволола может возрастать с учетом его антиоксидантных свойств и увеличения биодоступности эндотелиального NO. Данный двойной механизм действия может способствовать устранению эндотелиальной дисфункции, связанной с артериальной гипертензией и оксидативным стрессом, и оказаться полезным афроамериканской популяции пациентов, у которых отмечена более низкая экспрессия NO эндотелием сосудистой стенки по сравнению с белыми.

Комментарий эксперта

Способность небиволола уменьшать эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс может быть одним из его наиболее привлекательных качеств. Оксидативный стресс играет большую роль в развитии резистентной или трудно поддающейся контролю артериальной гипертензии, а также в поражении органов-мишеней – например, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и хронической почечной недостаточности. Требуется проведение дальнейших исследований для дальнейшего понимания данного эффекта небиволола на конечные клинические точки.

5-летние перспективы

По нашему мнению, в течение ближайших 5 лет небиволол станет β-адреноблокатором выбора для лечения артериальной гипертензии. Небиволол обладает эквивалентной антигипертензивной эффективностью, сопоставимой с другими β-адреноблокаторами, с дополнительным преимуществом в виде меньшего числа негативных явлений. Благоприятный метаболический профиль небиволола, а также его способность уменьшать оксидативный стресс и улучшать биодоступность NO представляют дополнительные позитивные качества, являющиеся частью его сердечно-сосудистого профиля.

Финансирование и конфликт интересов: авторы не являются членами и не обладают финансовыми интересами в каких-либо организациях, имеющих финансовую заинтересованность, либо конфликт финансовых интересов в области, которая обсуждается в данной статье. Отсутствие финансовых интересов подразумевает, что авторы не являются сотрудниками или акционерами подобных организаций, не оказывают консультативные или экспертно-оценочные услуги, не получают премий, грантов, патентных и других бонусов. Данная статья была целиком и полностью подготовлена самими авторами, без какой-либо внешней поддержки и редактирования.

Литература

1. Fields LE, Burt VL, Cutler JA. The burden of adult hypertension in the United States, 1999 to 2000: a rising tide. Hypertension 44, 398–404 (2004).
2. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. J. Am. Med. Assoc. 290, 199–206 (2003).
3. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke and total mortality: the cardiovascular health study. Arch. Intern. Med. 161, 1183–1192 (2001).
4. Coresh J, Wei GL, McQuillan G et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the USA: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). Arch. Intern. Med. 161, 1207–1216 (2001).
5. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. Am. J. Hypertens. 7(7 Pt 2), S7–S12 (1994).
6. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J. et al. Expert consensus document on β-adrenergic receptor blockers. Eur. Heart J. 25, 1341–1362 (2004).
7. Ubel PA, Jepson C, Asch DA. Misperceptions about β-blockers and diuretics: a national survey of primary care physicians. J. Gen. Intern. Med. 18, 977–983 (2003).
8. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS et al. β-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. J. Am. Med. Assoc. 288, 351–357 (2002).
9. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of β–blocking agents? Am. J. Hypertens. 11, 1258–1265 (1998).
10. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 364, 1684–1689 (2004).
11. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 366, 1545–1553 (2005).
12. Weber M. The role of the new β-blockers in treating cardiovascular disease. Am. J. Hypertens. 18, 169S–176S (2005).
13. Gielen W, Cleophas TJ, Agrawal R. Nebivolol. A review of its clinical and pharmacological characteristics. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 44, 344–357 (2006).
14. Prichard BNC. Pharmacologic aspects of intrinsic sympathomimetic activity in β-blocking drugs. Am. J. Cardiol. 59, 13F–17F (1987).
15. McDevitt DG. Pharmacologic aspects of cardioselectivity in a -blocking drug. Am. J. Cardiol. 59, 10F–12F (1987).
16. Bristow MR. β-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 101, 558–569 (2000).
17. Bristow M. Characterization of β1-adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various β-blockers in human myocardium. Am. J. Hypertens. 18(Pt 2), 51A–52A (2005).
18. Moen MD, Wagstaff AJ. Nebivolol. A review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. Drugs 66, 1389–1409 (2006).
19. Ignarro LJ. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third-generation β-blocker. Blood Pressure 13(S1), 3–17 (2004).
20. Bowman AJ, Chen CPL-H, Ford GA. Nitric oxide mediated venodilator effects of nebivolol. Br. J. Clin. Pharmac. 38, 199–204 (1994).
21. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. J. Pharmacol. Exp. Ther. 274, 1067–1071 (1995).
22. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. Circulation 104, 511–514 (2001).
23. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1991). Hypertension 25, 305–313 (1995).
24. Campia U, Choucair WK, Bryant MB. et al. Reduced endothelium-dependent and -independent dilation of conductance arteries in African Americans. J. Am. Coll. Cardiol. 40, 754–760 (2002).
25. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. Hypertension 44, 305–310 (2004). • Demonstrates the ability of nebivolol to attenuate large arterial stiffness that often accompanies hypertension, particularly in elderly patients.
26. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF. et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. Circulation 112, 3795–3801 (2005). • Demonstrates the effects of nebivolol on nitric oxide (NO) in a patient group that is thought to be deficient in NO compared with aged-matched Caucasians.
27. Pasini AF, Garbin U, Nava MC et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. J Hypertens. 23, 589–596 (2005). • Provides insight into the antioxidant effects of nebivolol.
28. Falciani M, Rinaldi B, D'Agostino B et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. J. Cardiovasc. Pharmacol. 38, 922–929 (2001).
29. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. Cardiovasc. Res. 49, 430–439 (2001).
30. Pessina AC. Metabolic effects and safety profile of nebivolol. J. Cardiovasc. Pharmacol. 38(Suppl. 3), 33–35 (2001).
31. Poirier L, Clйroux J, Nadeau A et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. J. Hypertens. 19, 1429–1435 (2001).
32. Kuroedov A, Cosentino F, Luscher TF. Pharmacological mechanisms of clinically favorable properties of a selective 1-adrenoceptor antagonist, nebivolol. Cardiovasc. Drug Rev. 22, 155–168 (2004).
33. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. J. Hypertens. 24, 591–596 (2006).
34. Uhlir O, Dvorak I, Gregor P et al. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial. J. Card. Fail. 3, 271–276 (1997).
35. Dal Negro RW, Tognella S, Micheletto C. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: a randomized, placebo-controlled study. Clin. Drug Invest. 22, 197–204 (2002).
36. Dal Negro RW, Tognella S, Pomari C. Once-daily nebivolol 5mg doses does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: a placebo-controlled crossover study. Clin. Drug Invest. 22, 361–367 (2002).
37. Kamali F, Howes A, Thomas SH. et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction study between nebivolol and the H2-receptor antagonists cimetidine and ranitidine. Br. J. Clin. Pharmacol. 43, 201–204 (1997).
38. Shaw AA, Ziemniak J, Liu S. et al. Pharmacokinetic disposition of nebivolol in extensive and poor CYP2D6 metabolizers [abstract]. Clin. Pharmacol. Ther. 77, 77 (2005).
39. Cheymol G, Woestenborghs R, Snoeck E et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. Eur. J. Clin. Pharmacol. 51, 493–498 (1997).
40. Gu Z, Robinson RA, Cai L. et al. Metabolism study of 14C-nebivolol in humans with different CYP2D6 genotypes [abstract]. AAPS PharmSci 5, T3362 (2003).
41. Janssens WJ, Snoeck E. Pharmacology and pharmacokinetics of nebivolol. Symposium on endothelium in hypertension. New Therapeutic Trends. 1, 10–13 (1997).
42. Lawrence TE, Liu S, Fisher JW et al. No interaction between nebivolol and digoxin in healthy volunteers [abstract]. Clin. Pharmacol. Ther. 77, 76 (2005).
43. Lawrence TE, Chien C, Tu HC et al. Single-dose pharmacokinetics and anticoagulant activity of warfarin is unaffected by nebivolol in healthy volunteers [abstract]. Clin. Pharmacol. Ther. 77, 39 (2005).
44. Lawrence TE, Chien C, Tu HC et al. No effect of concomitant administration of nebivolol and losartan in healthy volunteers genotyped for CYP2D6 status [abstract]. Clin. Pharmacol. Ther. 77, 82 (2005).

45. Morton TL, Tu HC, Liu S. et al. Lack of pharmacokinetic interaction between nebivolol and spironolactone [abstract]. Clin. Pharmacol. Ther. 77(2), 46 (2005).
46. Morton TL, Liu S, Phillips JL et al. Pharmacokinetics of nebivolol and ramipril are not affected by co-administration [abstract]. Clin. Pharmacol. Ther. 77, 77 (2005).
47. Morton TL, Liu S, Phillips JL et al. No pharmacokinetic interaction between nebivolol and furosemide in healthy subjects [abstract]. Clin. Pharmacol. Ther. 77, 79 (2005).
48. Shaw AA, Liu S, Zachwieja LF et al. Effect of chronic administration of fluoxetine on the pharmacokinetics of nebivolol [abstract]. Clin. Pharmacol. Ther. 77, 38 (2005).
49. Van Bortel LMAB, Breed JGS, Joosten J, et al. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. J. Cardiovasc. Pharmacol. 21, 856–862 (1993).
50. Van Nueten L, Dupont AG, Vertommen C, et al. A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension. J. Hum. Hypertens. 11, 139–144 (1997).
51. Weiss RJ, Weber MA, Carr AA, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel β-blocker, in patients with mild to moderate hypertension. J. Clin. Hypertens. 9, 667–676 (2007). Instrumental in the US FDA decision to approve nebivolol for use in hypertension.
52. Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, et al. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. J. Clin. Hypertens. 9, 866–875 (2007). Instrumental in the FDA decision to approve nebivolol for use in hypertension as well as demonstrating nebivolol's effectiveness in African–American patients.
53. Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JIS. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. J. Hum. Hypertens. 12, 135–140 (1998).
54. Czuriga I, Riecansky I, Bodnar J. et al. Comparison of the new cardioselective β-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the nebivolol, bisoprolol multicenter study (NEBIS). Cardiovasc. Drugs Ther. 17, 257–263 (2003).
55. Uhlir O, Fejfusa M, Havranek K et al. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. Drug Invest. 3(S1), 107–110 (1991).
56. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A. et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and β-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. Clin. Exp. Pharm. Phys. 34, 327–331 (2007).
57. Van Nueten L, Lacourciere Y, Vyssoulis G et al. Nebivolol versus nifedipine in the treatment of essential hypertension: a double-blind, randomized comparative trial. Am. J. Ther. 5, 237–243 (1998).
58. Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonato A. et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. Blood Press. 11, 182–188 (2002).
59. Van Nueten L, Schelling A, Vertommen C. et al. Nebivolol vs enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. J. Hum. Hypertens. 11, 813–819 (1997).
60. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. Blood Press. 12(S1), 30–35 (2003).
61. Van Bortel LM, Bulpitt CJ, Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. Am. J. Hypertens. 18, 1060–1066 (2005).
62. Lacourciere Y, Lefebvre J, Poirier L. et al. Treatment of ambulatory hypertensives with nebivolol or hydrochlorothiazide alone and in combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial-design trial. Am. J. Hypertens. 7, 137–145 (1994).

Поступила 07/08-2008